

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公表番号  
特表2000-514830  
(P2000-514830A)

(43)公表日 平成12年11月7日(2000.11.7)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード*(参考)
A 6 1 K 9/28 47/38		A 6 1 K 9/28 47/38	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21)出願番号 特願平10-530683  
(86) (22)出願日 平成9年11月20日(1997.11.20)  
(85)翻訳文提出日 平成11年5月28日(1999.5.28)  
(86)国際出願番号 P C T / I B 9 7 / 0 1 4 7 1  
(87)国際公開番号 W O 9 8 / 3 0 2 0 9  
(87)国際公開日 平成10年7月16日(1998.7.16)  
(31)優先権主張番号 P C T / I B 9 7 / 0 0 0 0 3  
(32)優先日 平成9年1月6日(1997.1.6)  
(33)優先権主張国 世界知的所有権機関 (WO)

(71)出願人 ファイザー製薬株式会社  
東京都新宿区西新宿2丁目1番1号 新宿  
三井ビル内  
(72)発明者 伊藤 明徳  
愛知県知多郡武豊町字楠2-81  
(72)発明者 丹羽 敏幸  
愛知県半田市榎下町38-2  
(74)代理人 弁理士 小林 浩

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形

(57)【要約】

本発明は、微結晶セルロースの量が、中核の全重量に基づき少なくとも26.0重量パーセントである、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核;中核上に形成され水溶性ポリマーを含有する内側被覆層;ならびに内側被覆層上に形成され唾液に不溶性のポリマーを含有する外側被覆層を含む、急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形を提供する。このような経口剤形を調製する方法も開示される。

**【特許請求の範囲】**

1. 急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形であって、微結晶セルロースの量が中核の全重量に基づき少なくとも26.0重量パーセントである、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核；中核上に形成され水溶性ポリマーを含有する内側被覆層；ならびに内側被覆層上に形成され唾液に不溶性のポリマーを含有する外側被覆層を含む、前記医薬剤形。

2. 中核、内側被覆層および外側被覆層が、剤形の全重量に基づき、それぞれ、49.9から95.1、0.1から45.3および4.8から50.0重量パーセントの量で含まれる、請求項1に記載の剤形。

3. 中核、内側被覆層および外側被覆層が、剤形の全重量に基づき、それぞれ、60.0から87.0、4.0から31.0および9.0から36.0重量パーセントの量で含まれる、請求項1に記載の剤形。

4. 中核、内側および外側被覆層から成る被覆粒子の全重量に基づき、15.0から270.0重量パーセントの量で外側被覆層上に形成されたショ糖被覆層により更に被覆されている、請求項1に記載の剤形。

5. 中核が、球形であり、80から400マイクロメートルの平均粒子直径を有する、請求項1に記載の剤形。

6. 中核材料の全重量に基づく重量パーセントで、中核が、0.1から73.5重量パーセントの有効成分、26.0から99.4重量パーセントの微結晶セルロースおよび0.5から34.0重量パーセントの低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の剤形。

7. 中核が、中核材料の全重量に基づく重量パーセントで、20.0から40.0重量パーセントの有効成分、30.0から60.0重量パーセントの微結晶セルロースおよび3.0から30.0重量パーセントの低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の剤形。

8. 内側被覆層が、内側被覆層の全重量に基づく重量パーセントで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる70.0から100重量パーセントの水溶性ポリマー；ならびにエチルセル

ローズ、メタクリル酸塩コポリマーおよびメタクリル酸アミノアルキルコポリマーから選ばれる30.0重量パーセントまでの水に不溶性のポリマーを含む、請求項1に記載の剤形。

9. 外側被覆層が、外側被覆層の全重量に基づく重量パーセントで、ジエチルアミノ酢酸ポリビニルアセタールおよびメタクリル酸ブチル／（2-ジメチルアミノエチル）メタクリル酸塩／メタクリル酸メチルコポリマーから選ばれる70.0から100重量パーセントの唾液に不溶性のポリマー；ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、アクリル酸エチル／メタクリル酸メチル／メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルコポリマーから選ばれる30.0重量パーセントまでの水溶性または水に不溶性のポリマーを含む、請求項1に記載の剤形。

10. 請求項1の剤形の製法であって、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核材料を混合し、混合した中核材料を湿式攪拌顆粒化、乾燥処理及びふるい処理にこの順序で供して中核粒子を得；水溶性ポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより中核粒子上に内側被覆層を形成し；そして次に唾液に不溶性のポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより内側被覆層上に外側被覆層を形成することを含む、前記製法。

11. 人体に有害な溶媒の非存在下で行う、請求項10に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形****技術分野**

本発明は、急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形、及びその製法に関する。更に詳しくは、本発明は、消化管における改善された薬物放出特性を有し苦みを感じることなく経口投与することのできる医薬剤形に関する。

**背景技術**

経口的に投与される苦みのある多くの薬物は、いくつかの面で不利である。例えば、不快な味の薬物は、飲み込むのを困難にするか又は患者が薬物服用を避けるようになり、それにより患者の低服薬遵守に帰する。従って、味を隠蔽する技術が、非常に重要であると考えられ、多くの研究者により開発されている。味の隠蔽は、通常、有効成分を有する粒子上に味を隠蔽する層を形成することにより達成される。しかしながら、味を隠蔽する層は、薬物放出プロファイルを悪くすることがある。従って、処方物設計は、良好な味隠蔽特性および良好な薬物放出特性を有する経口剤形を提供するのが困難である。

ヨーロッパ特許出願E P O 4 0 9 2 5 4は、不快な味が隠蔽された急速放出経口粒子製剤を開示している。経口粒子製剤は、中核および中核を被覆するフィルム層を含み、中核は、少なくとも不快な味を有する薬物および水で膨潤する薬剤を含有し、フィルム層は、少なくともエチルセルロースおよび水溶性物質を含有する。しかしながら、この技術は、通常、良好な薬物放出特性を得るために最終製品の加熱（例えば、60-75℃で10-20時間）を必要とする。熱処理は、このような高い温度で分解または溶解するかもしれない熱感受性薬物には好ましくない。更に、この技術における有効隠蔽時間は、20秒以上であると述べられている。このような時間では、義歯を有するような患者にとって完全な隠蔽効果を提供するのに十分ではない。また、前述の技術は、十分な隠蔽効果を提供するための、人体に有害であるアセトンおよび塩素溶媒（例えば、塩化メチレン）の使用を回避することができない。

特開昭63-258809は、苦みのある有効成分を有する中核粒子上に1か

ら10重量%の外層を形成し、外層上に3から10重量%の唾液に不溶性の層を形成することにより調製した細かい顆粒剤を開示している。しかしながら、この技術は、中性およびアルカリ性のpHの媒体中で急速な放出特性を有する細かい顆粒剤を提供することができない。これは、外層を構成するポリマーが、媒体のpHに強く依存する溶解度を有し、中性およびアルカリ性のpHの媒体中で溶解および崩壊することができないからである。

よって、改善された薬物放出特性および味隠蔽特性を有する経口剤形が提供されたとしたら望ましいことである。

#### 発明の簡単な開示

本発明は、微結晶セルロースの量が、中核の全重量に基づき少なくとも26.0重量パーセントである、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核；中核上に形成され水溶性ポリマーを含有する内側被覆層；ならびに内側被覆層上に形成され唾液に不溶性のポリマーを含有する外側被覆層を含む、急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形（または製剤）を提供する。本発明の剤形において、中核、内側被覆層および外側被覆層は、好ましくは、剤形の全重量に基づき、それぞれ、49.9から95.1、0.1から45.3および4.8から50.0重量パーセントの量で含まれる。剤形は、更に、外側被覆層上に形成されたショ糖被覆層を含んでも良い。中核は、好ましくは、球形であり、80から400マイクロメートル、更に好ましくは100から300マイクロメートルの平均粒子直径を有する。

適切な内側被覆層は、70.0から100重量パーセントのヒドロキシプロピルメチルセルロースのような水溶性ポリマー、および30.0重量パーセントまでの（1）アクリル酸エチル／メタクリル酸メチルコポリマー、（2）アクリル酸エチル／メタクリル酸メチル／メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルコポリマーのような水に不溶性のポリマーを含む。適切な外側被覆層は、70.0から100重量パーセントの（3）メタクリル酸ブチル／（2-ジメチルアミノエチル）メタクリル酸塩／メタクリル酸メチルコポリマーのような唾液に不溶性のポリマー、および30.0重量パーセントまでの水溶性または水に不溶性のコ

ポリマーを含む。

本発明によれば、改善された薬物放出特性および味隠蔽特性（例えば、50秒を超える）を有する経口剤形を提供することができる。

また、本発明は、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核材料を混合し、混合した中核材料を湿式攪拌顆粒化、乾燥処理及びふるい処理にこの順序で供して中核粒子を得；水溶性ポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより中核粒子上に内側被覆層を形成し；そして次に唾液に不溶性のポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより内側被覆層上に外側被覆層を形成することを含む、上述したような剤形を調製する方法も提供する。この方法は、人体に有害な溶媒（例えば、アセトンならびに塩化メチレン、クロロホルムおよび塩化メチルのような塩素溶媒）の非存在下で行うことができる。従って、この方法は、安全および生態学を考慮すると有利である。

#### 発明の詳細な説明

本発明において、経口剤形は、少なくとも三層、即ち、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核（中核粒子とも称する）；水溶性ポリマーを含有する内側被覆層；ならびに唾液に不溶性のポリマーを含有する外側被覆層を含む。

苦みのないものも用いることができるが、通常、本発明に用いる有効成分は、苦みを有する。本発明に有用な有効成分としては、例えば、フルコナゾールのような抗真菌剤、アセトアミノフェンおよびアセチルサリチル酸のような鎮痛剤、ジフェンヒドラミン、コハク酸ドキシラミンおよびメクリジンのような抗ヒスタミン剤、プソイドエフェドリン塩酸塩のような充血除去薬、シルデナフィル（sildenafil）のような抗性交不能症薬、アジスロマイシン、エリスロマイシンおよびセフォロスポリン（cephalosporin）のような抗生物質、トシル酸スルタミシリンおよびアモキシシリン三水和物のようなペニシリン剤、スルバクタムナトリウムのような酵素阻害剤、ニフェジピン、メシル酸ドキサゾシンおよびベシル酸アムロジピンのような抗高血圧薬、グリピジドのような抗糖尿病薬、ピルブテロール塩酸塩およびテオフィリンのような気管支拡張薬、ピロキシカムおよび

テニダブのような抗炎症薬、セルトラリン塩酸塩のような抗うつ薬、炭酸カルシウムおよび酸化マグネシウムのような酸中和剤、セチリジンのような非沈静の抗ヒスタミン剤、ならびにジギトキシンおよびジゴキシンのような強心薬が挙げられる。

本明細書で用いる場合、“微結晶セルロース”は、アルファセルロースを処理することにより調製した、精製した部分的に解重合したセルロースを意味する。微結晶セルロースの例としては、アビセル (Avicel)<sup>TM</sup> (旭化成工業により製造された)、セオラス (Ceolus)<sup>TM</sup> (旭化成工業により製造された)、ビバセル (Vivacel)<sup>TM</sup> (J. レテンメイヤー&ソーングンブH (J. Rettenmaier & Söhne GmbH) により製造された)、およびエムコセル (Emcocel)<sup>TM</sup> (エドワードメンデル社 (Edward Mendell Co. Inc) により製造された) の商標名で市販されているものがある。好適な微結晶セルロースとしては、アビセル<sup>TM</sup> PH-101、PH-102、PH-301 および PH-302 (旭化成工業により製造された) の商標名で市販されているもの並びにこれらのセルロースの2種以上の混合物が挙げられる。最も好ましいものは、アビセル<sup>TM</sup> PH-101である。

本明細書で用いる場合、“低置換ヒドロキシプロピルセルロース”は、乾燥ベースで少なくとも5.0%で多くとも16.0%のヒドロキシプロポキシ基を含むセルロースの低置換ポリ (ヒドロキシプロピル) エーテルを意味する。低置換ヒドロキシプロピルセルロースの例としては、LH-31 (信越株式会社により製造された) の商標名で市販されているものが挙げられる。

所望であれば、他の添加物を、上述の中核材料に加えても良い。このような添加物としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロースのような結合剤、グルコン酸カルシウム、酸化マグネシウムのようなマスキング剤ならびにタルクおよびステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤が挙げられる。

本発明に用いる中核粒子は、好ましくは球形であり、80から400マイクロメートル、更に好ましくは100から300マイクロメートルの平均粒子直径を有する。好ましくは、中核は、0.85から1.0、更に好ましくは0.9から1.0の真球度を有しても良い。本発明に用いる球状中核粒子は、次の内層およ

び外層の被覆における被覆効率を改善することができるという点で有利である。

本発明に用いる適切な中核（中核粒子とも称する）は、中核材料の全重量に基づく重量パーセントで、0.1から73.5、更に好ましくは20.0から40.0重量パーセントの有効成分；26.0から99.4、更に好ましくは28.0から80.0、最も好ましくは30.0から60.0重量パーセントの微結晶セルロース；および0.5から34.0、更に好ましくは3.0から30.0重量パーセントの低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含んでいる。これらの成分比を有する中核粒子の使用は、良好な薬物放出プロファイルを与えることができる。微結晶セルロースの量が、上述の水準の外側にある場合、その結果できた中核粒子の真球度が減少し、被覆効率の減少に帰することがある。

本発明において、内側被覆層は、上述の中核粒子上に形成される。内側被覆層形成の目的は、中核表面の平滑化およびクエン酸シルデナフィルのような有効成分の酸性溶液（約pH3.85）からの外側被覆層の容易な分離である。適切な内側被覆層は、70.0から100重量パーセントの水溶性ポリマー、および30.0重量パーセントまでの水に不溶性のポリマーを含む。

本明細書で用いる場合、“水溶性ポリマー”とは、水に10mg/mlを超す溶解度を有する、製薬用途用の従来のポリマーを意味する。適切な水溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールが挙げられる。本発明に用いる最も好ましい水溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースである。本明細書で用いる場合、“水に不溶性のポリマー”とは、水に多くて10mg/mlの溶解度を有する、製薬用途用の従来のポリマーを意味する。適切な水に不溶性のポリマーとしては、例えば、エチルセルロース、メタクリル酸塩コポリマーならびにアクリル酸エチル／メタクリル酸メチルコポリマーおよびアクリル酸エチル／メタクリル酸メチル／メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルコポリマーのようなメタクリル酸アミノアルキルコポリマーが挙げられる。商業的に入手可能な水に不溶性のポリマーを用いても良い。このような水に不溶性のポリマーとしては、アクアコート（Aquacoat）（旭化成工業により製造された）、ユードラギットNE



(Eudragit) およびユードラギットRS (ロームファルマ (Röhm Pharma) により製造された) の商標名で市販されているものがある。

所望であれば、内側被覆材料に他の添加物を加えても良い。このような添加物としては、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような滑沢剤が挙げられる。

次いで、外側被覆層を、上述の内層上に形成する。外側被覆層は、主として、患者が被覆薬物を口の中に含んでいる時に有効成分が放出されるのを防いで味を隠蔽する作用を有する。適切な外側被覆層は、外側被覆層の全重量に基づく重量パーセントで、70.0から100重量パーセントの唾液に不溶性のポリマーおよび30.0重量パーセントまでの水溶性または水に不溶性のポリマーを含んでいる。本明細書で用いる場合、“唾液に不溶性のポリマー”とは、中性のpH(6.0-7.5)で10mg/ml未満および酸性のpH(1.2-5.0)で10mg/mlを超える溶解度を有する、製薬用途用の従来の合成ポリマーを意味する。唾液に不溶性の適切なポリマーとしては、例えば、メタクリル酸ブチル/(2-ジメチルアミノエチル)メタクリル酸塩/メタクリル酸メチルコポリマーおよびジエチルアミノ酢酸ポリビニルアセタールのようなメタクリル酸アミノアルキルコポリマーが挙げられる。商業的に入手可能なポリマーを用いても良い。このようなポリマーとしては、ユードラギットE (ロームファルマにより製造された) の商標名およびAEA (三共) (三共により製造された) の商標名で市販されているものがある。外側被覆材料として用いるのに好適な水溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。内側被覆材料として用いるのに好適な水に不溶性のポリマーとしては、例えば、エチルセルロースおよびユードラギットRSが挙げられる。

本発明の経口剤形において、中核、内側被覆層および外側被覆層は、剤形の全重量に基づき、それぞれ、49.9から95.1 (更に好ましくは60.0から87.0)、0.1から45.3 (更に好ましくは4.0から31.0、最も好ましくは4.0から10.0) および4.8から50.0 (更に好ましくは9.0から36.0) 重量パーセントの量で含まれても良い。成分比は、用いる有効

成分の種類、用いるポリマーの種類、所望の薬物放出プロフィール等に依存して決定することができる。通常、その結果できた上記の成分比を有する被覆薬物は、良好な薬物放出プロフィールおよび味隠蔽効果を示すことができる。

上述の経口剤形を調製する方法を、下記に述べる。

初めに、中核または中核粒子は、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルロースおよび微結晶セルロースを含有する中核材料を混合し、混合した中核材料を湿式攪拌顆粒化、乾燥処理及びふるい処理にこの順序で供することにより調製することができる。本発明に用いることのできる中核粒子の製法は、特開平06-56700に十分に述べられている。例えば、クエン酸シルデナフィルのような有効成分の粉末を、造粒機の容器内で微結晶セルロース、L-HPCおよび、マスキング剤（例えば、グルコン酸カルシウム）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤（例えば、タルク）のような他の添加物と混合する。次いで、当業者等に公知の湿式攪拌顆粒化法により、室温で水を加えた後、混合物を10から60分間顆粒化する。顆粒化した中核粒子を、流動層乾燥器で乾燥し篩にかけて実質的に球状の中核粒子を得ることができる。好ましくは、中核粒子を分別して80から400、好ましくは100から300マイクロメートルの平均粒子サイズを有する細かな粒子を得ることができる。

次いで、このように調製した中核粒子を、水溶性ポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより中核粒子上に内側被覆層を被覆し；そして次に唾液中に不溶性のポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより内側被覆層上に外側被覆層を被覆することができる。

中核粒子は、遠心流動造粒機（例えば、フロイント社（Freund, Inc）により製造されたCF-360の商標名のCF-造粒機）中で、水溶性ポリマー、水に不溶性のポリマー、水および、タルクのような他の添加物から成る水溶液を噴霧することにより被覆することができる。被覆条件は、用いる造粒機の種類、成分の種類、成分比等に依存して決定することができる。上記のCF-造粒機を用いる場合、好適な条件は、30から70℃のスリット空気温度；200から3501/分のスリット空気速度；100から200rpmの回転速度；2から7g/分の噴霧速度；および2から4kg/cm<sup>2</sup>の噴霧空気圧であっても良い。噴霧

後、粒子を、例えば、流動層乾燥器または箱形乾燥器で乾燥させることができる。

更に、中核粒子は、遠心流動造粒機（例えば、フロイント社により製造されたCF-360の商標名のCF-造粒機）中で、唾液に不溶性のポリマー、エタノール、水および、タルクのような他の添加物から成る水性エタノール性溶液（例えば、80% EtOH）を噴霧することにより被覆することができる。被覆条件は、用いる造粒機の種類、成分の種類、成分比等に依存して決定することができる。上述と同様の条件を用いることができる。噴霧後、粒子を、例えば、流動層乾燥器で乾燥し、次いで、オブンで硬化して本発明の三層中核粒子を得ることができる。

更に、良好な味覚および口腔感覚を達成するために、このように調製した三層粒子の外側被覆層の上にショ糖被覆層を形成しても良い。公知の被覆法を用いてこのようなショ糖被覆層を形成することができる。例えば、合理的な条件下で水に溶解したショ糖およびD-マンニトールから成る溶液を噴霧することにより三層粒子に供給することができる。キサンタンガム（天然原料から得られるポリサッカライド）を加えて良好な口腔感覚を提供することができる。ショ糖被覆層の量は、中核、内側および外側被覆層から成る被覆粒子の全重量に基づき15.0から270.0重量パーセントの範囲であっても良い。本発明の薬理的剤形は、細かな顆粒剤、錠剤、POS（経口懸濁剤用散剤）、カプセル剤等の形態で用いることができる。

#### 実施例及び比較例

以下の実施および比較例を参照にして本発明を更に詳細に説明する。

（用いた材料）

以下の材料を実施および比較例に用いた。

#### 中核材料：

有効成分：クエン酸シルデナフィル

L-HPC：低置換ヒドロキシプロピルセルロース（LH-31；信越）

MCC：微結晶セルロース（アビセルPH101、旭化成工業）

HPMC：結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC

－5 E、信越)

グルコン酸カルシウム（富田製薬）。

内側被覆層：

水溶性ポリマー：

H P M C：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC－5 E、信越）

水に不溶性のポリマー：メタクルル酸塩コポリマー（ユードラギットNE30 D、ロームファルマ）

外側被覆層：

唾液に不溶性のポリマー：ユードラギットE100の商標名のメタクリル酸アミノアルキルコポリマー（ロームファルマ）。

必要な場合、タルクおよびステアリン酸マグネシウムのような他の医薬品添加物、ヒドロキシプロピルメチルセルロースならびにエチルセルロースを加える。

実施例1

（1）中核粒子の製造：

有効成分（クエン酸シルデナフィル、210.66 g）を、造粒機の容器内で微結晶セルロース（300 g）、L－H P C（97.2 g）、グルコン酸カルシウム（64.8 g）および結合剤としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（7.2 g）と混合した。用いた成分の量の比率を表1に示す。次いで、水（699.0 g）の添加後、室温で30分間湿式攪拌顆粒化法（縦形造粒機、V G－05.パウレックス(Powrex)）により、混合物を顆粒化した（羽根の回転数200 r p m；クロススクリー回転数3600 r p m）。顆粒化した中核を、流動層乾燥器（F B D）（マルチプレックス(Multiplex)、M P－01、パウレックス、日本）で乾燥し、篩にかけて177－297マイクロメートルの平均直径を有する中核粒子を得た。

遠心流動造粒機（C F－造粒機、C F－360、フロイント社）を用いることにより、分別した細かな中核粒子（177－297 mm）を三層（内層、外層、ショ糖層）で被覆した。

## (2) 内層の被覆:

遠心流動造粒機 (C F ー造粒機、C F ー360、フロイント) 中で、T C ー5 E (30. 2 g)、ユードラギット N E 30 D (20. 1 g) および378. 2

gの水から成る被覆溶液を噴霧することにより、上記の工程(1)で調製した中核粒子(360. 0 g)を被覆した。タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加えて各粒子の静電凝集を防いだ。用いた成分の量の比率を表1に示す。用いた条件は、以下の通りであった: スリット空気温度、70℃; スリット空気速度、250 l /分; 回転速度、150 r p m; 噴霧速度、3. 4 g /分; および噴霧空気圧、3. 0 k g / c m<sup>2</sup>。噴霧後、粒子を、流動層乾燥器(マルチプレックス、M P ー01、パウレックス)で25分間乾燥した(入り口、80℃; 出口50℃)。

## (3) 外層の被覆:

950. 2 gの水性エタノール性溶液(80% E t O H)に溶解したユードラギット E 100 (66. 5 g)を、C F ー造粒機を用いた内層被覆粒子(190. 0 g)上の被覆に供した(スリット空気温度、34℃; スリット空気速度、300 l /分; 回転速度、140 r p m; 噴霧速度、5. 0 g /分)。外層の被覆水準を、表1に示した通りに調整した。噴霧後、粒子を、F B Dに移し、保護作用を増すように上述したものと同一条件でオープン硬化して三層製品を得た。

## (4) ショ糖層の被覆:

いくつかの実施例および比較例において、上記工程(3)で調製したような三層製品上に更なるショ糖被覆層を形成した。更に詳しくは、C F ー造粒機内で、水(138. 0 g)に溶解したショ糖(170. 5 g)およびD-マンニトール(55. 0 g)から成る溶液を噴霧することにより、被覆粒子(137. 8 g)に供して味覚調整のためのショ糖層を形成する。用いた条件は、スリット空気温度が50℃であることを除いては保護被覆時のものと同じであった。アスパルテーム(11. 5 g)を加えて細かな粒子に甘味を提供した。天然原料から得られるポリサッカライドであるキサンタンガム(0. 4 g)は、良好な口腔感覚のために有用である。噴霧中、二酸化チタン(7. 7 g)および着香料(0. 4 g)

を粉末状態で供給した。F B D（出口空気：67℃）内での乾燥および篩い分け（＜500mm）後、シヨ糖層被覆製品を得た。用いた各成分の量は、表1（a）に示す通りである。

#### 実施例2から5および比較例

各成分の量を、表1（a）から1（c）に示した通りに変えたことを除いては実施例1に示したものと同一方法で、経口剤形を調製した。

表1 (a)

	実施例1			実施例2		
	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%
<u>中核材料</u>						
シルデナフィル	70.22	30.99	19.531	70.220	33.403	28.575
タルク	-	-	-	5.500	2.616	2.238
L-HPC	32.40	14.30	9.012	6.500	3.092	2.645
MCC	100.00	44.13	27.813	88.000	41.861	35.811
HPMC	2.40	1.06	0.668	-	-	-
グルコン酸Ca	21.60	9.53	6.008	40.000	19.028	16.277
計	226.62	100.00	63.032	210.220	100.000	85.546
<u>内層</u>						
HPMC	19.00		5.284	3.770		1.534
NE-30D	3.80		1.057	7.819		3.182
Mg-St	-		-	-		-
タルク	3.80		1.057	-		-
計	26.60		7.398	11.589		4.716
<u>外層</u>						
E100	88.62		24.648	22.730		9.25
TC-5E	-		-	-		-
タルク	17.70		4.923	-		-
Mg-St	-		-	1.200		0.488
計	106.32		29.571	23.930		9.738
小計	359.54		100.00	245.739		100.000
<u>シヨ糖層</u>						
シヨ糖	444.96		123.758	-		-
D-マンニトール	143.50		39.912	27.000		10.987
プリモジェル				3.800		1.546
キサンタンガム	1.00		0.278	0.040		0.016
アスパルテーム	30.00		8.344	10.700		4.355
着香料	1.00		0.278	-		-
TiO <sub>2</sub>	20.00		5.563	-		-
計	640.46		178.133	41.540		16.904
総計	1000.00		278.134	287.279		116.904

表1 (b)

	実施例3			実施例4		
	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%
<u>中核材料</u>						
シルデナフィル	70.22	32.356	25.548	71.84	30.531	18.857
タルク	4.40	2.028	1.601	-	-	-
L-HPC	9.40	4.331	3.420	57.97	24.637	15.216
MCC	110.40	50.871	40.167	76.57	32.541	20.099
HPMC	1.00	0.461	0.364	6.82	2.898	1.790
グルコン酸Ca	21.60	9.953	7.859	22.10	9.393	5.801
計	217.02	100.000	78.959	235.30	100.000	61.763
<u>内層</u>						
HPMC	18.10		6.584	18.91		4.964
NE-30D	3.62		1.317	3.79		0.995
Mg-St	-		-	0.16		0.042
タルク	-		-	3.79		0.995
計	21.72		7.901	26.65		6.996
<u>外層</u>						
E100	35.81		13.030	91.68		24.065
TC-5E	-		-	-		-
タルク	-		-	26.20		6.877
Mg-St	0.30		0.110	1.14		0.299
計	36.11		13.140	119.02		31.241
小計	274.85		100.00	380.97		100.000
<u>シヨ糖層</u>						
シヨ糖	533.15		193.979	427.03		112.090
D-マンニトール	140.00		50.937	140.00		36.748
プリモジェル	-		-	-		-
キサントガム	1.00		0.364	1.00		0.263
アスパルテーム	30.00		10.915	30.00		7.875
着香料	1.00		0.364	1.00		0.263
TiO <sub>2</sub>	20.00		7.277	20.00		5.250
計	725.15		263.836	619.03		162.49
総計	1000.00		363.836	1000.00		262.489



表1 (c)

	実施例 5			比較例 1		
	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%	成分の量 (mg/g)	中核成分 の%	被覆製品 の%
<u>中核材料</u>						
シルデナフィル	71.84	30.531	19.589	70.22	30.801	15.865
タルク	-	-	-	-	-	-
L-HP C	57.97	24.637	15.807	21.60	9.475	4.880
M C C	76.57	32.541	20.879	110.40	48.425	24.944
HPMC	6.82	2.898	1.860	1.30	0.570	0.294
グルコン酸Ca	22.10	9.393	6.025	21.60	9.475	4.880
ポリソルベート 80	-	-	-	0.76	0.333	0.172
クエン酸	-	-	-	2.10	0.921	0.474
計	235.30	100.00	64.160	227.98	100.000	51.509
<u>内層</u>						
HPMC	18.91		5.156	18.91		4.272
NE-30D	3.79		1.033	3.79		0.856
Mg-St	0.16		0.044	-		-
タルク	3.79		1.033	1.37		0.310
計	26.65		7.266	24.07		5.438
<u>外層</u>						
E100	73.35		20.001	189.05		42.714
TC-5E	18.34		5.001	-		-
タルク	13.10		3.572	-		-
Mg-St	-		-	1.50		0.339
計	104.79		28.574	190.55		43.053
小計	366.74		100.000	442.60		100.000
<u>シヨ糖層</u>						
シヨ糖	441.26		120.320	365.40		82.558
D-マンニトール	140.00		38.174	140.00		31.631
プリモジェル	-		-	-		-
キサントガム	1.00		0.273	1.00		0.226
アスパルテーム	30.00		8.180	30.00		6.778
着香料	1.00		0.273	1.00		0.226
TiO <sub>2</sub>	20.00		5.453	20.00		4.519
計	633.26		172.673	557.40		125.94
総計	1000.00		272.673	1000.00		225.938

実験

## (1) 苦み試験:

5人のパネリストが、上記手法により調製した1gの三または四層の製品を1

分間口の中に含み、苦みを感じるまでの時間を測定した。平均時間（秒で）を、評価に用いた。望ましい隠蔽時間は、50秒以上である。結果を表2に示す。

（2）薬物放出試験：

日本の厚生大臣（MHW）により公布された指針により、それぞれ3種の媒体（pH 1.2、4.0および6.5）中で溶解試験を行った。更に、pH 5.0、5.5、6.0の媒体中での溶解試験も、低および非胃液酸度のヒトのインビボでの溶解を予想するために調査した。粒子からの放出実験を、37℃で900 mlの媒体中で日本薬局方（JP）のパドル法により実施した。媒体を100 rpmで常に攪拌しながら、上記手法で調製した三または四層製品を拡散させた。この研究に用いた媒体は、第一液（崩壊試験液、日本薬局方13、pH 1.2）、0.1 Mの酢酸バッファー（pH 4.0）および0.05 Mの磷酸バッファー（pH 5.5、6.0、6.5）であった。薬物放出特性を、各媒体への薬物の導入の5、10および15分後に放出された薬物の量として評価した。結果を表2に示す。

表 2

	実施例					比較例	所望値
	1	2	3	4	5		
苦み試験 (秒)	>120	>55	>75	>120	>53	>120	>50 秒
(薬物放出試験)							
RA (%、pH 1.2, 5 分後)	103.1						
RA (%、pH 1.2, 10 分後)	101.6						
RA (%、pH 1.2, 20 分後)	102.2						>75%
RA (%、pH 4.0, 5 分後)	87.7	71.3		90.4			
RA (%、pH 4.0, 10 分後)	98.8	86.7	83.5	98.7		90.4	
RA (%、pH 4.0, 20 分後)	100.0	95.7	95.5	99.3		99.7	>75%
RA (%、pH 5.5, 5 分後)							
RA (%、pH 5.5, 10 分後)	95.8						
RA (%、pH 5.5, 20 分後)	95.6,	90.5	86.6	90.5	93.9	74.3	>75%
RA (%、pH 6.0, 5 分後)							
RA (%、pH 6.0, 10 分後)	87.0						
RA (%、pH 6.0, 20 分後)	87.7						>75%
RA (%、pH 6.5, 2.5 分後)	2.0			2.1	18.2		
RA (%、pH 6.5, 5 分後)	20.3	31.1	43.5	8.9	49.0		
RA (%、pH 6.5, 20 分後)	44.9	33.1	45.6	37.5	60.3	5.4	>30%

表2に示すように、本発明の経口剤形（実施例1から5）は、良好な味隠蔽特性および良好な薬物放出プロフィールを有することが確認された。

更に詳しくは、パネリスト達が苦みを感じるまでの時間は、全実施例において50秒を越えることが示された。更に、本発明の経口剤形は、pH1.2からpH5.5（胃液）の範囲内の媒体内で素早い放出開始プロフィールを有することが見出された。30人の対象者の空腹時の胃のpH値は、2未満から5.5まで変化することが報告された。また、1.2から5.5の範囲のpH値の媒体における本発明の製品の放出プロフィールが、低および非酸度のヒトの場合でさえも満足の行くものであることが確認された。

更に、健常人は、約6.5のpH値の唾液を有しており、従って、pH6.5の媒体における投薬して2.5分攪拌後の少量の薬物放出は、好ましい。本発明の製品のpH6.5での放出プロフィールは、S字状放出パターン、即ち、数分間の時間的ずれの後の素早い放出プロフィールを示した。これは、老齢の患者のいくらかは、約6.5のpH値の胃液を有することから、良好な薬物放出プロフィールである。この場合、薬物は、好ましくは、20分攪拌後30%を超える量で放出されるのがよい。20分における望ましい溶解度は、pH6.5でのシルデナフィルの溶解度が低いことから、75%（pH1.2、4.0、5.5、6.0）よりもむしろ30%（pH6.5）である。比較例で調製した製品は、わずか5.4の薬物放出パーセンテージしか示さなかったが、本発明の全ての製品は、pH6.5で20分攪拌後、30%を超える薬物放出パーセンテージを示した。

まとめると、本発明の経口剤形は、良好な薬物放出特性および良好な味隠蔽特性を有することが実証された。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成11年1月21日（1999. 1. 21）

【補正内容】

請求の範囲

1. 急速に放出し且つ味を隠蔽する医薬剤形であって、微結晶セルロースの量が中核の全重量に基づき少なくとも26.0重量パーセントである、薬学的に有効な成分、乾燥ベースで少なくとも5.0%で多くとも16.0%のヒドロキシプロポキシ基を含む低置換ヒドロキシプロピルセルロース、および微結晶セルロースを含有する中核：中核上に形成され水溶性ポリマーを含有する内側被覆層；ならびに内側被覆層上に形成され唾液に不溶性のポリマーを含有する外側被覆層を含み、中核、内側被覆層および外側被覆層が、剤形の全重量に基づき、それぞれ、60.0から87.0、4.0から31.0および9.0から36.0重量パーセントの量で含まれる、前記医薬剤形。

2. 中核、内側および外側被覆層から成る被覆粒子の全重量に基づき、15.0から270.0重量パーセントの量で外側被覆層上に形成されたショ糖被覆層により更に被覆されている、請求項1に記載の剤形。

3. 中核が、球形であり、80から400マイクロメートルの平均粒子直径を有する、請求項1に記載の剤形。

4. 中核材料の全重量に基づく重量パーセントで、中核が、0.1から73.5重量パーセントの有効成分、26.0から99.4重量パーセントの微結晶セルロースおよび0.5から34.0重量パーセントの低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の剤形。

5. 中核が、中核材料の全重量に基づく重量パーセントで、20.0から40.0重量パーセントの有効成分、30.0から60.0重量パーセントの微結晶セルロースおよび3.0から30.0重量パーセントの低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項1に記載の剤形。

6. 内側被覆層が、内側被覆層の全重量に基づく重量パーセントで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる70.0から100重量パーセントの水溶性ポリマー；ならびにエチルセル

ローズ、メタクリル酸塩コポリマーおよびメタクリル酸アミノアルキルコポリマーから選ばれる30.0重量パーセントまでの水に不溶性のポリマーを含む、請求項1に記載の剤形。

7. 外側被覆層が、外側被覆層の全重量に基づく重量パーセントで、ジエチルアミノ酢酸ポリビニルアセタールおよびメタクリル酸ブチル／（2-ジメチルアミノエチル）メタクリル酸塩／メタクリル酸メチルコポリマーから選ばれる70.0から100重量パーセントの唾液に不溶性のポリマー；ならびにヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、エチルセルローズ、アクリル酸エチル／メタクリル酸メチル／メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルコポリマーから選ばれる30重量パーセントまでの水溶性または水に不溶性のポリマーを含む、請求項1に記載の剤形。

8. 請求項1の剤形の製法であって、薬学的に有効な成分、低置換ヒドロキシプロピルセルローズおよび微結晶セルローズを含有する中核材料を混合し、混合した中核材料を湿式攪拌顆粒化、乾燥処理及びふるい処理にこの順序で供して中核粒子を得；水溶性ポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより中核粒子上に内側被覆層を形成し；そして次に唾液に不溶性のポリマーを含有する水溶液を噴霧することにより内側被覆層上に外側被覆層を形成することを含む、前記製法。

9. 人体に有害な溶媒の非存在下で行う、請求項8に記載の方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/54		International Application No. PCT/IB 97/01471
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 01623 A (ASTRA AB ;BERGSTRAND PONTUS JOHN ARVID (SE); LOEVGREN KURT INGMAR) 25 January 1996 see page 8, line 16-22 see page 10, line 3-8 see page 10, line 10-14 see page 11, line 13-16 see page 12, line 24-30 see examples 1,10 see claims 10,15 --- -/--	1,2,4-6, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<b>* Special categories of cited documents</b>		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 March 1998		Date of mailing of the international search report 02/04/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: La Gaetana, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 97/01471

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 9413  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A96, AN 94-106744  XP002059781  &amp; JP 06 056 700 A (TAITO KK) , 1 March 1994  cited in the application  see abstract</p> <p>---</p>	1,2,4-6, 8
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 8849  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A96, AN 88-348774  XP002059782  &amp; JP 63 258 809 A (TOWA YAKUHIN KK) , 26 October 1988  cited in the application  see abstract</p> <p>---</p>	9
A	<p>EP 0 458 751 A (WARNER LAMBERT CO) 27 November 1991  see abstract  see page 3, line 37-45  see page 5, line 27-46</p> <p>-----</p>	1-11



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 97/01471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9601623 A	25-01-96	AU 2993795 A	09-02-96
		BR 9506018 A	02-09-97
		CA 2170647 A	25-01-96
		CN 1134666 A	30-10-96
		CZ 9600732 A	17-07-96
		DE 723436 T	11-09-97
		EP 0723436 A	31-07-96
		ES 2100142 T	16-06-97
		FI 961057 A	29-03-96
		HR 950349 A	30-06-97
		HU 75775 A	28-05-97
		JP 9502739 T	18-03-97
		NO 960950 A	07-03-96
		NZ 289948 A	27-07-97
		PL 313387 A	24-06-96
		SK 30196 A	10-09-97
		ZA 9505548 A	08-01-96
EP 0458751 A	27-11-91	JP 4270216 A	25-09-92

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU